สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย iii

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... iv

สารบัญ..... v

สารบัญตาราง..... viii

สารบัญภาพ..... ix

บทที่ 1 บทนำ..... 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย 1

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย 3

1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย 3

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 4

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 5

2.1 ไวรัสไข้หวัดใหญ่..... 5

2.2 โครงสร้างโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 7

2.3 ความจำเพาะของฮีแมกกลูตินินในการเข้าจับกับตัวรับของโฮสต์ 9

2.4 ความก้าวหน้าในการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อฮีแมกกลูตินิน..... 10

2.5 ฟ้าทะลายโจรและสารสำคัญ..... 11

2.6 สรุปงานวิจัยที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับต่อฮีแมกกลูตินิน..... 12

2.7 สรุปงานวิจัยที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับฟ้าทะลายจร..... 12

หน้า

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 15

3.1 เตรียมไฟล์โครงสร้างสามมิติของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 15

3.2 เตรียมไฟล์โครงสร้างสามมิติของสารแอนโดรกราโฟไลด์และอนุพันธ์..... 19

3.3 โมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้งระหว่างฮีแมกกลูตินินกับสารแอนโดรกราโฟไลด์และอนุพันธ์... 20

3.4 โมเลคิวลาร์ไดนามิกส์ซิมุเลชันระหว่างฮีแมกกลูตินินกับสารอนุพันธ์แอนโดรกราโฟไลด์..... 24

บทที่ 4 ผลการวิจัย และอภิปรายผล..... 26

4.1 ความสามารถในการทำ Re-docking ของโปรตีนฮีแมกกลูตินินกับตัวรับ S26G 26

4.2 โมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้งระหว่างฮีแมกกลูตินินกับสารแอนโดรกราโฟไลด์และอนุพันธ์.. 27

4.2.1 เปรียบเทียบโครงสร้างของสารยับยั้งในบริเวณยึดจับของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 27

4.2.2 พันธะไฮโดรเจนระหว่างสารยับยั้งกับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 29

4.2.3 พลังงานในการยึดจับระหว่างสารยับยั้งกับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 36

4.3 โมเลคิวลาร์ไดนามิกส์ซิมุเลชันระหว่างฮีแมกกลูตินินกับสารแอนโดรกราโฟไลด์และอนุพันธ์..... 37

4.3.1 ผลของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนและสารยับยั้งเทียบกับเวลา..... 37

4.3.2 พันธะไฮโดรเจนระหว่างสารยับยั้งกับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 38

4.3.3 พลังงานในการยึดจับระหว่างสารยับยั้งกับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน..... 39

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย 40

บรรณานุกรม..... 42

หน้า

ภาคผนวก..... 44

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1	ผลการยับยั้งทำงานของฮีแมกกลูตินินที่บริเวณ receptor binding ด้วยสาร AL-1	14
ตารางที่ 3.1	โครงสร้าง 2 มิติ และ 3 มิติของสารกลุ่มแอนโดรกราโฟไลด์และอนุพันธ์ทั้ง 9 โครงรูป	19
ตารางที่ 4.1	ผลของเปอร์เซ็นกลุ่มสารที่มีโครงสร้างเดียวกันที่ได้จากการทำโมเลกุลาร์ด็อกกิ้งระหว่างตัวยับยั้งทั้ง 9 โครงรูปกับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	27
ตารางที่ 4.2	การเกิดพันธะไฮโดรเจน มุมพันธะ และ ความยาวพันธะระหว่างตัวยับยั้งกับโปรตีนฮีแมกกลูตินินโดยที่ AL_1 คือ 14-alpha-lipoyl andrographolide	30
ตารางที่ 4.3	ผลของพลังงานการยึดจับต่ำสุด และเปอร์เซ็นกลุ่มสารที่มีโครงสร้างเดียวกันที่ได้จากการทำโมเลกุลาร์ด็อกกิ้ง	37
ตารางที่ 4.4	ผลของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างฮีแมกกลูตินินกับตัวยับยั้ง 1,4 - deoxy andrographolide_1 และเปอร์เซ็นการเกิดพันธะไฮโดรเจน (% Hydrogen bond occupation) ที่ได้จากการทำไดนามิกส์ซิมุเลชัน	39
ตารางที่ 4.5	ผลของค่า binding energy และเทอมพลังงานย่อยอื่นๆ ระหว่างฮีแมกกลูตินินกับยับยั้ง1,4 - deoxy andrographolide_1 ที่ได้จากการทำไดนามิกส์ซิมุเลชัน.	40

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 2.1	โครงสร้างและองค์ประกอบของอนุภาคไวรัสไข้หวัดใหญ่	5
รูปที่ 2.2	โครงสร้าง 2 มิติ ของยาที่ใช้ในการรักษาไวรัสไข้หวัดใหญ่	6
รูปที่ 2.3	โครงสร้างสามมิติและลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนฮีแมกกลูตินินของเชื้อไวรัสไข้หวัดสายพันธุ์	7
รูปที่ 2.4	ตำแหน่ง cleavage site ของโปรตีนฮีแมกกลูตินินชนิดก่อโรครุนแรง และไม่รุนแรง	8
รูปที่ 2.5	แสดงโครงสร้างทางโมเลกุลของตัวรับของโฮสต์แบบ S23G และ S26G	9
รูปที่ 2.6	โครงสร้างไตรเมอร์ของโปรตีนฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ H14 (A) ลักษณะการยึดจับระหว่าง TBHQ และ โปรตีนฮีแมกกลูตินิน (B)	10
รูปที่ 2.7	ลักษณะการยึดจับระหว่าง NeO6 และ โปรตีนฮีแมกกลูตินิน	11
รูปที่ 2.8	โครงสร้าง 14-alpha-lipoyl andrographolide (AL-1)	14
รูปที่ 3.1	โครงสร้างสามมิติของโปรตีน 3UBE จากเว็บไซต์	15
รูปที่ 3.2	โครงสร้างสามมิติสารประกอบเชิงซ้อนโปรตีนฮีแมกกลูตินินกับตัวรับ	16
รูปที่ 3.3	การปรับเปลี่ยนตำแหน่ง TER เพื่อให้โครงสร้างต่อเนื่องกัน	17
รูปที่ 3.4	การเพิ่มอะตอมให้ใน Map Types	18
รูปที่ 3.5	การปรับขอบเขตของกล่องให้ครอบคลุม binding site	21
รูปที่ 3.6	ผลของการสร้างไฟล์ GPF	21
รูปที่ 3.7	การรัน AutoDock4 บนโปรแกรม ADT	24

หน้า

รูปที่ 3.8	โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อน HA--1,4 - deoxy andrographolide_2 เมื่อเติมน้ำและไอออน	25
รูปที่ 4.1	เปรียบเทียบลักษณะการจับกันระหว่างโปรตีนฮีแมกกลูตินินกับตัวรับ S26G ที่ได้จาก X-ray และ S26G ที่ได้จากการทำโมเลกุลาร์ด็อกกิ้ง โดยที่สีเขียวเป็นโครงสร้าง S26G ที่ได้จาก X-ray และสีชมพูเป็นโครงสร้างของ S26G ที่ได้จา การทำโมเลกุลาร์ด็อกกิ้ง	26
รูปที่ 4.2	ผลการด๊อกกิ้งระหว่าง สาร andrographolide และ อนุพันธ์ กับโปรตีนฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ดั้งเดิม โดยหมายเลข 1 ถึง 3 คือ 1,4 – deoxy Andrographolide ตัวที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ ในขณะที่ หมายเลข 4 ถึง 7 คือ Neoandrographolide ตัวที่ 1, 2, 3 และ 4 ตามลำดับ และ AL-1 คือ 14-alpha-lipoyl andrographolide	28
รูปที่ 4.3	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร Andrographolide กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	31
รูปที่ 4.4	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร 1,4-deoxy andrographolide_1 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	32
รูปที่ 4.5	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร 1,4-deoxy andrographolide_2 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	32
รูปที่ 4.6	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร 1,4-deoxy andrographolide_3 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	33

หน้า

รูปที่ 4.7	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร Neoandrographolide_1 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	33
รูปที่ 4.8	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร Neoandrographolide_2 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	34
รูปที่ 4.9	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร Neoandrographolide_3 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	34
รูปที่ 4.10	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร Neoandrographolide_4 กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	35
รูปที่ 4.11	การเกิดพันธะไฮโดรเจนของสาร 14-alpha-lipoyl andrographolide กับโปรตีนฮีแมกกลูตินิน	35
รูปที่ 4.12	กราฟแสดงค่า Root Mean Square Displacement (RMSD) ของระบบ HA--1,4 - deoxy andrographolide_1 โดยพล็อตตั้งแต่ 0-12 ns	38